

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09674

研究課題名(和文) 外部環境と生体の時間的不適合が生殖能力に及ぼす影響

研究課題名(英文) Temporal incompatibility between the external environment and the organism on fertility

研究代表者

橋本 周 (Hashimoto, Shu)

大阪公立大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：30570949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：餌の種類(NC:脂肪分12%とmHCD:脂肪分31%)が雌マウスの生殖能力に及ぼす影響を調べた。mHCDを与えたマウスは、NCを与えたマウスに比べ、排卵数が多かった。一方、餌へのアクセスを時間制限してNCを与えたマウス(NT)では正常受精卵数あたりの胚盤胞への発育が他と比較して有意に低下した。また、卵子内の活性酸素種は、時間制限アクセスおよびNC群で増加した。卵巣組織全体のトランスクリプトーム解析により、4群間でコレステロール代謝に変化が見られた。時間制限アクセスは、NC群とmHCD群の双方で血清LDLコレステロール値を低下させた。NTマウスでは、自由アクセスに比べ、閉鎖卵胞数が増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常の栄養状態でのカロリーの過剰摂取は、生殖能力に悪影響を及ぼすことが分かっています。TRFは、肥満化することなくマウスの健康を維持するために開発されました。一方、TRFはカロリーの蓄積を抑制し、カロリーの消費を促進することで、生活習慣病のリスクを低減することが示されています。従って、普通食とTRFを併用すると、コレステロール値が低下し、卵子の質の低下につながる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：We assessed the effects of feeding regimen (ad libitum vs. time-restricted food access) and type of food (normal chow (NC: 12% fat) vs. moderately high calorie diet (mHCD: 31% fat)) on fertility competence of female mice. Mice fed mHCD had higher number of oocytes than mice fed NC. On the other hand, when mice were fed NC under time-restricted access to food (NT), the developmental rate to the blastocyst per number of normally fertilized ova was significantly decreased compared to others. The reactive oxygen species (ROS) level in oocytes increased in time-restricted food access and NC group. Transcriptome analysis of whole ovarian tissues from these mice showed a change in the cholesterol metabolism among the four groups. Time-restricted food access decreased serum LDL cholesterol level in both NC and mHCD groups. Moreover, the number of atretic follicles increased in NT mice compared to ad libitum food access mice.

研究分野：生殖工学

キーワード：時間制限給餌 卵母細胞 生殖能力 サーカディアンリズム マウス

1. 研究開始当初の背景

①自由に餌を摂取できる環境で夜行性のマウスを飼育すると昼でも夜でも高脂肪食を摂取し続けた。その結果、肝臓における時計遺伝子の振幅が大きく減弱していた(Hatori et al., 2012; Chaix et al., 2014)。活動期である夜間8時間のみに高脂肪食を摂取する環境で飼育した場合と比較すると、自由摂取群では1日当たりの摂取エネルギー量は変わらないのに、雄マウスの増体が著しく高かった。これらから摂取エネルギー量によりメタボリックシンドロームになるのではなく、非活動期(マウスでは昼間)に餌を摂取するという食生活の乱れが肥満の原因となることが示された。普通食の自由摂取群も夜間8時間のみに普通食を摂取した群に比べ、肝臓における時計遺伝子の振幅が減弱していた。これらのことから、食生活の乱れが肝臓における時計遺伝子のリズムを乱し、概日リズムの振幅が減弱し、高脂肪食を摂取すると過度に太りやすい体質になると考えられた。

②哺乳類概日リズムを制御する転写翻訳ネットワークのうちで活動リズム周期の短縮を示すCry1欠損(KO)マウスと延長を示すCy2 KOマウスは8ヶ月齢以降で不妊を呈した(Takasu et al., 2015)。飼育室の明暗周期をKOマウスの内因性概日リズム(=内的プログラム)に合わせると生殖能力が回復した。この結果は雌マウスの内的プログラムの乱れが生殖能力の低下につながることを示した。

③肥満やメタボリックシンドロームは雌マウスの不妊原因の一つとなり、その際、卵母細胞のミトコンドリア機能の低下が示されている(Luzzo et al., 2012)。

雌マウスにおいて、食習慣の乱れが過度な肥満につながるかは定かではなく、食習慣の乱れが時計遺伝子リズムにどのように影響するか十分に解明されていない。また、食習慣に起因する時計遺伝子リズムの乱れと不妊との関連性も不明である。

本研究では、マウスの食餌時間を調節し、食習慣の乱れたモデルを作成する。①食習慣の乱れた雌マウスの肝臓での時計遺伝子リズムが変わるのか(外的リプログラミング)、②食習慣に起因する時計遺伝子リズムの乱れが雌マウスの生殖能力に影響するのか、③活動期の始まりに食餌をしない朝食抜きは雌マウスの生殖能力に悪影響を及ぼすのかを科学的に検証する。

2. 研究の目的

我々は雌マウスへの給餌を活動期開始4時間後に行うことで、発情周期の遅延が生じること、着床前期の受精卵の発育が低下することを見出している(第42回日本分子生物学会、図1)。また、原因不明と診断された不妊患者には朝食を抜いたり、夜遅くに食事をする女性が多数存在する。こういった患者は管理栄養士の指導に基づき、朝食をとり、夜遅くの食事を控え、食事内容を見直すことで妊娠している。これらの知見に基づき、活動期の始まりに給餌しない朝食抜きモデルマウスを用いて、原因不明とされる不妊原因の解明と食習慣改善の有効性を示す。

3. 研究の方法

6週齢のC57BL/6J雌マウスを2種類の飼料と2通りの給餌時間の計4通りの条件で20週間飼育した。飼育環境は温度21-25℃、湿度40-60%、照明：明12時間(8:00-20:00)、暗12時間(20:00-8:00)とした。給与飼料は普通食(CE-2, Clea Japan, Inc.: 粗脂肪含量4.6%, Fat kcal%: 11.9%, 可溶性無窒素物含量51.4%, NFE kcal%: 59.3%, カロリー339.1 kcal/100g)、高カロリー食(mHCD, Quick Fat, Clea Japan, Inc.: 粗脂肪含量13.6%, Fat kcal%: 29.8%, 可溶性無窒素物含量47.8%, NFE kcal%: 46.6%, カロリー409.1 kcal/100g)の2種類を使用した。

給餌条件は自由摂取(24時間、餌を自由に摂取)、活動期後半摂取(TRF, 活動期後半である24:00-8:00の間のみ給餌)の2通りで行った(図1a)。毎朝8:00に給餌量と食べ残し量の差から1日当たりの摂取量を計測し、摂取カロリー/日を決定した。週2回全個体の体重を測定し、給餌条件がマウスの増体率に及ぼす影響を調べた。

4. 研究成果

給餌条件と餌の種類の影響

TRFまたはmHCDが雌マウスのエネルギー摂取量および体重増加に影響を及ぼすかどうかを調べるため、6週齢の雌マウスに普通食(NC, 脂肪からのエネルギー12%)またはmHCD(脂肪から31%)を11週間、自由摂取または時間制限付きで夜間の遅い摂食時間(ZT16-24, 図1a)に食べさせた。自由摂取でNCを与えたマウス(NA)は、食物の吸収に日内リズムを示し(図1b)、夜間のエネルギー摂取量と血清インスリン濃度の上昇を示した(図1c)。給餌時間の制限なく通常の餌を与えることは、マウスの一般的な飼育方法である。mHCDを自由摂取で与えたマウス(mHCDA)も、エネルギー摂取量の日内リズムが減衰しているにもかかわらず、インスリン値の明確な夜間上昇を示した。一方、NCやmHCDをTRFで与えたマウス(NTおよびmHCDT)は、ZT16に摂食を開始したため、エネルギー摂取量およびインスリンレベルの上昇が、自由摂取で与えたマウスに比べて少なくとも2時間遅れていた。TRFでは、ZT16で急激にエネルギー摂取量が増加したため(図1b)、ZT18.5でインスリン濃度が急激に上昇した(図1c)。

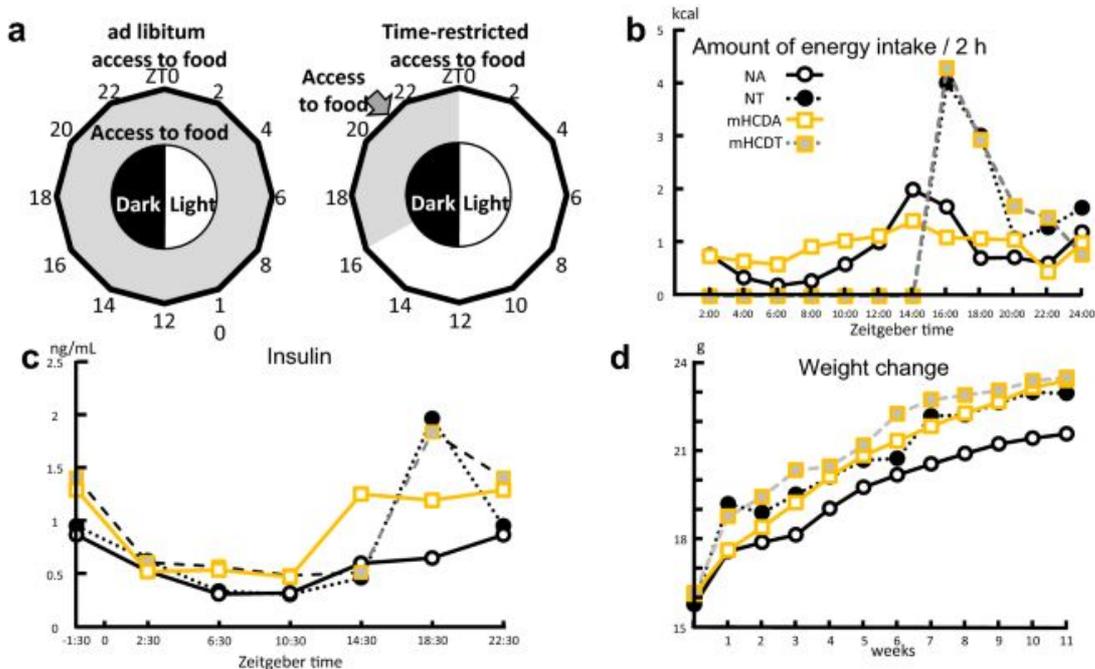


図 1. 飼料条件および TRF または mHCD レジメンのエネルギー摂取量、血清インスリン値および体重増加量に対する影響。(a) 6 週齢の雌性 C57BL/6J マウスを 12 時間明：12 時間暗のスケジュールで 11 週間群飼いし、飼育条件に適応させた。通常飼料(NC : 339.4kcal/100g)または中高カロリー飼料(mHCD : 409kcal/100g)を無制限(自由摂取)または時間制限付きで与えた(TRF : time restricted access to food)。TRF では、Zeitgeber time 16(ZT16、消灯から 4 時間後)から ZT0(照明が点灯する時間)の間、マウスに食物へのアクセスを許可した。餌へのアクセスは、毎日 ZT16 でマウスに餌を与え、ZT0 で残った餌を取り除くことで調整された。1 日のエネルギー摂取量は、ZT0 に残った餌の重量をモニターすることで測定した。週間体重増加は、1 週間に 1 度、ZT0 において測定された。給餌時間制限のない普通食を与えることは、マウスの一般的な飼育方法である。(b)x 軸は測定時間の中央値、y 軸は 2 時間あたりの摂取カロリー量(kcal)を示す。5 匹/ケージのエネルギー摂取量の変化を 2 時間ごとに 24 時間測定し、この測定を 4 回繰り返した。NC を自由摂取で与えたマウス(NA)は、ZT14 において日内リズムを示し、エネルギー摂取量が夜間に増加した。一方、mHCD を自由摂取で与えたマウス(mHCDA)は、エネルギー摂取の日内リズムが減衰していた。ZT16 に摂食を開始したため、TRF で NC または mHCD を与えたマウス(NT および mHCDT)は、自由摂取で与えたマウスと比較してエネルギー摂取量の増加が少なくとも 2 時間遅れた。(c) x 軸は ZT、y 軸は血清インスリン濃度(ng/mL)である。NA と mHCDA は、明確な夜間のインスリンレベルの上昇を示した。一方、NT と mHCDT は、ZT16 に給餌を開始したため、自由摂取の場合と比較してインスリンレベルの上昇が少なくとも 2 時間遅れ、ZT18.5 でインスリンレベルの急激な上昇を示した。また、TRF では、エネルギー摂取量の急激な増加により、インスリン濃度が急激に上昇した。データは、各群について各時刻に 3 反復して得たものである。(d)X 軸は飼育期間、Y 軸は体重を示す。NT 群(n = 35)、mHCDA 群(n = 35)、mHCDT 群(n = 34)のマウスの体重は、NA 群(n = 36、 $P < 0.01$)と比較して増加した。

群間の積算エネルギー摂取量(822-873kcal)に差はなかったが、TRF は、HFD(脂肪 60%以上)の TRF がエネルギー摂取量を変えずに雄マウスの体重増加を抑制したという以前のデータとは逆に、NC の雌マウスの体重を増加させた(図 1d)。

二元配置分散分析(ANOVA)により、一次卵胞および二次卵胞の数は、TRF 群の両方で増加した($P < 0.01$, 図 2)。また、Steel-Dwass 検定により、mHCDT の胞状卵胞数は NT に比べ増加した($P < 0.05$, 図 2)。

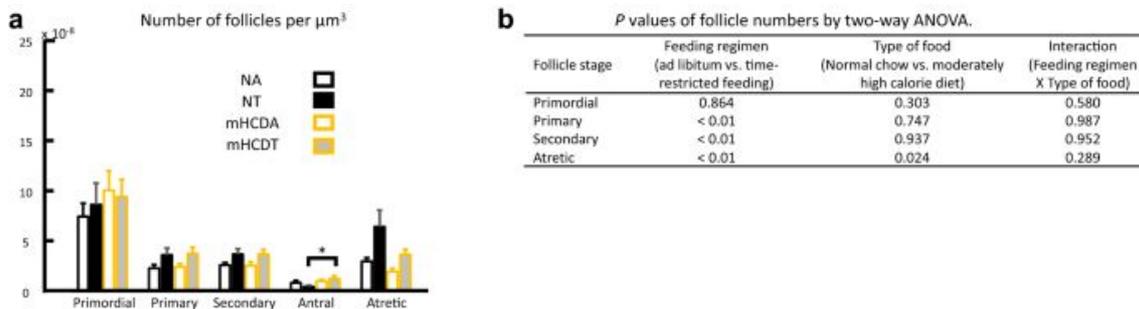


図 2. 雌マウスの卵胞数に対する TRF または mHCD の効果(a)。データは正規分布を確認後、二元配置分散分析により解析した。(b)モデルは、給餌 (自由摂取 vs. TRF)および餌の種類(NC vs. mHCD)の主効果およびそれらの相互作用を含めた。一次および二次卵胞の数は TRF により増加し($P < 0.01$)、mHCD により減少した($P < 0.05$)。Steel-Dwass テストにより、NT に比べ mHCDT では胞状側卵胞数が増加した($P < 0.05$, a)。NA マウスは NC を自由摂取で、NT マウスは NC を時間制限食で、mHCDA マウスは mHCD を自由摂取で、mHCDT マウスは mHCD を時間制限食で摂取させた。データは、各群 15 匹のマウスの卵巣切片から得た。データは平均値±SD で示した。* $P < 0.05$ 。

mHCD は排卵数を増加させ、TRF は胚の発育を抑制した

TRF または mHCD は雌マウスの生殖能力に影響を与えるのか？そこで、NC または mHCD を自由摂取または時間制限付きで摂食させ、11 週間飼育した雌マウスを過剰排卵処理後、体外受精を行った。二元配置分散分析の結果、mHCD を与えたマウスは、NC を与えたマウスに比べて、排卵卵子の数が多く、形態的にも正常であった($P < 0.01$, 図 3a,b)。一方、ZT16 から ZT24 までのみに餌へのアクセスを制限した状態で NC を与えたマウスでは、P 値のボンフェローニ補正を伴うカイ二乗検定により、胚盤胞までの発育率および正常受精卵あたりの形態的良好胚盤胞数は他と比べて著しく低下した($P < 0.0001$, 図 3c~e)。前核 2 個と極体 2 個を持つ卵を正常受精卵と定義した。

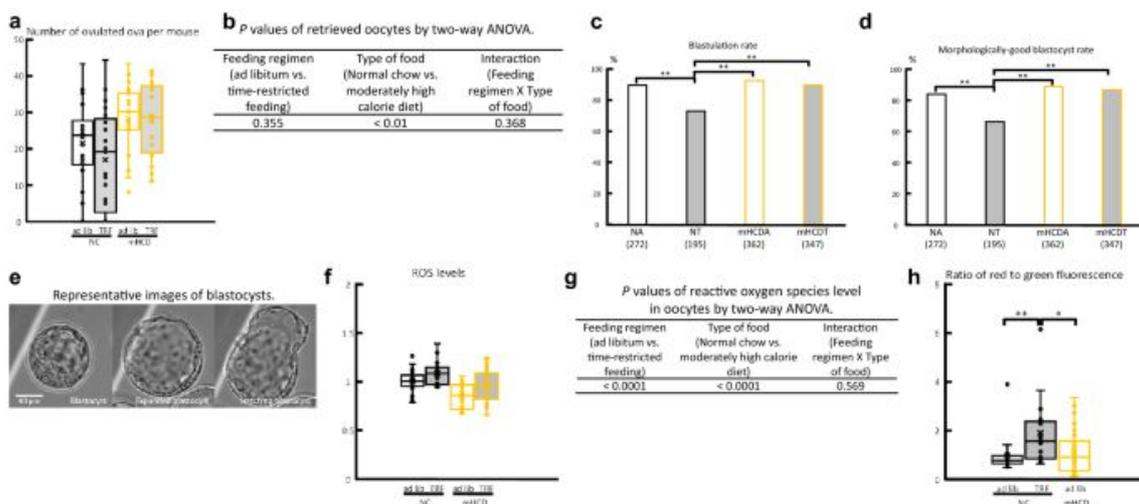


図 3. mHCD は排卵数を増加させ、普通食の時間制限給餌は胚発生を抑制し、卵母細胞中の活性酸素種(ROS)とミトコンドリア機能を増加させた。(a)マウス 1 匹あたりの排卵数は、(b)に示すように mHCD により増加した($P < 0.01$)。自由摂取: 自由摂取 itum feeding, TRF: time-restricted feeding, NC: normal chow, mHCD: moderately high calorie diet. NA マウスは NC を自由摂取で、NT マウスは NC を時間制限給餌で、mHCDA マウスは mHCD を自由摂取で、mHCDT マウスは mHCD を時間制限給餌で摂取させた。データは 22 匹(NA)、21 匹(NT)、19 匹(mHCDA)、20 匹(mHCDT)のマウスから得られた。NT の受精卵あたりの胚盤胞形成率(c)および形態的に良好な胚盤胞(d)は、P 値のボンフェローニ補正を伴うカイ二乗検定により、他と比べて有意に低かった($P < 0.001$)。括弧内の数値は調べた受精卵の数である。(e) 胚盤胞の代表的な画像。拡張期、脱出期の胚盤胞を形態的に良好な胚盤胞と定義した。(f) 二元配置分散分析により、TRF または NC 食(g)により活性酸素レベルが有意に増加した($P < 0.01$)。(h)NT 群から得られた卵母細胞における赤色蛍光と緑色蛍光の比(ミトコンドリア活性)は、Steel-Dwass 検定により、NA 群および mHCDA 群のそれよりも有意に高かった($P < 0.05$)。各値は、同じ実験における NA 卵母細胞の平均値で標準化した(f,h)。データは 3 回の独立した実験から得られた。調べた卵母細胞の数は、(f)ではそれぞれ 36(NA)、27(NT)、30(mHCDA)、35(mHCDT)、(h)ではそれぞれ 19(NA)、17(NT)、40(mHCDA)だった。データは平均値±SD で示した。* $P < 0.05$ および** $P < 0.01$ である。

TRF または mHCD が卵子の品質に影響を与えるかどうかを評価するために、卵子の活性酸素種(ROS)含有量およびミトコンドリア活性を調べた。TRF および NC は、二元配置分散分析により、

卵母細胞の活性酸素レベルを有意に増加させた($P < 0.01$, 図 3fg)。また、ミトコンドリア活性(赤色蛍光と緑色蛍光の比)は、Steel-Dwass 検定により、NT 群から得られた卵母細胞が他の 2 群(NA 群および mHCDA 群、図 3h)に比べて有意に高かった($P < 0.05$)。

TRF は、肝臓、脂肪、卵巣において、概日リズムを遅延させ、概日リズムの振幅を増大させる。インスリンは、肝時計のシンクロナイザーであることが示されている。TRF 群では、摂食時間の遅延によりインスリンの上昇が 4 時間遅れ、急なエネルギー摂取に伴いインスリン濃度が急激に上昇した(図 1bc)。

摂食タイミングの遅延とエネルギー摂取量の急激な増加は、末梢時計、特に卵巣の時計に影響を与えるのだろうか。PER2 は概日リズムに大きな役割を果たすことが知られており、Reverb- α は代謝や免疫経路など概日制御下にあるいくつかの生理的プロセスを制御している。雌マウスを時間制限下で飼育すると、肝臓、脂肪、卵巣における Per2 および Reverb- α 遺伝子の発現ピーク時刻が 4-8 時間遅延した(Konishi et al., 2022)。これは、活動後期(ZT16-24)に時間制限で食物を摂取することにより、末梢時計が遅延していることを示す。一方、インスリン量の急増は、肝臓と脂肪で概日遺伝子(Per2 および Reverb- α)の発現の振幅を増加させたが、卵巣では見られなかった。

給餌条件により卵巣組織の遺伝子発現様式が変化した。

TRF または mHCD は、雌マウスの生殖能力にどのような影響を与えるのだろうか。これを探るため、NC または mHCD の自由摂取または時間制限された餌へのアクセス下で 11 週間飼育したマウスの卵巣のトランスクリプトーム解析を実施した。トランスクリプトーム解析の結果、一元階層的クラスタリングのヒートマップに示すように、卵巣組織において 4 群間で発現が異なる 224 遺伝子が確認された(Konishi et al., 2022)。この DEG リストをさらに Gene Ontology で解析し、生物学的プロセス、細胞構成要素、分子機能ごとの遺伝子セット濃縮解析を行った(図 5b-d)。重要な遺伝子をリストアップするために、KEGG データベースに基づいて遺伝子セットの濃縮解析を実施した。KEGG pathway viewer では、Musculus のパスウェイマップ情報を用いて、各比較ペアにおいて差分的に有意に発現していた遺伝子のフォールド変化によるパスウェイを示した。トランスクリプトームデータは Konishi et al., 2022 を参照。

血清脂質量に及ぼす給餌方法および餌の種類の影響

卵巣組織のトランスクリプトーム解析の結果、代謝経路(mmu01100)、ステロイドホルモン合成経路(mmu00140)、PPAR シグナル経路(mmu03320)、グリコサミノグリカン合成-ケラタン硫酸経路(mmu00533)が確認された、アポリポタンパク質 B、C、E を含むコレステロール代謝(mmu04979)、リポタンパク質リパーゼ、リン脂質転移タンパク質の遺伝子発現パターンが有意に変化した(Konishi et al., 2022)。そこで、TRF または mHCD が雌マウスの血清脂質量にどのような影響を及ぼすかを調べるために、血清中の総コレステロール、高密度リポタンパク質(HDL)、低密度リポタンパク質(LDL)を測定した。ANOVA に続いて Tukey Kramer test でデータを解析したところ、両給餌法で mHCD を与えたマウスは、両給餌法で NC を与えたマウスに比べて総コレステロールおよび HDL コレステロールが高値を示した。二元配置分散分析の結果、LDL コレステロールは、TRF で有意に減少し($P < 0.01$)、mHCD で増加した($P < 0.05$)ことがわかった。TRF による LDL コレステロールの低下は、リポ蛋白質の減少による NT の脂質供給不足を示唆している。リポ蛋白質は、細胞外液中で脂質(脂肪)を体中に運搬し、受容体を介したエンドサイトーシスによって体細胞に脂質を供給する役割を担っている。次に、脂肪酸の代謝と合成の重要な酵素である肝臓のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1(CPT1)と脂肪酸合成酵素(FAS)の遺伝子発現の経時変化をそれぞれ評価した。自由摂取飼育下では、CPT1 遺伝子の発現は活動期開始直前またはその前後にピークに達した(NA では ZT6:30、mHCDA では ZT10:30)。しかし、TRF マウスでは、CPT1 遺伝子の発現は、食事にアクセスする直前の ZT 14:30 に急上昇した。CPT1 遺伝子の発現は、摂食開始時間前の脂肪異化の亢進を反映していると考えられる(図 1b)。FAS 遺伝子の発現は、摂食後に増加した。NT 群では血清コレステロール値が低いいためか、mHCDA 群に比べ急激な増加は見られなかった。mHCD 群の腎周囲脂肪量(mHCDA : 0.212g、mHCDA : 0.147g)は NC 群($P < 0.0001$ 、NA : 0.104g、NT : 0.111g)と比較して増加したが、いずれの群の肝切片にも肝性脂肪症の指標である脂肪滴は認められなかった。

参考文献

1. Hatori et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 2012; 15, 848-860.
2. Chaix et al. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab* 2014; 20, 991-1005.
3. Takasu et al. Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period. *Cell Rep* 2015; 12, 1407-13.
4. Luzzo et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *Plos One* 2012; 7:e49217.
5. Konishi et al. Effects of time-restricted feeding and type of food on fertility competence in female mice. *Sci Rep*. 2022;12:7064.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takayuki Yamochi, Shu Hashimoto, Yoshiharu Morimoto	4. 巻 38
2. 論文標題 Mural granulosa cells support to maintain the viability of growing porcine oocytes and its developmental competence after insemination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 2591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10815-021-02212-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morimoto, N. Hashimoto, S. Yamanaka, M. Nakano, T. Satoh, M. Nakaoka, Y. Iwata, H. Fukui, A. Morimoto, Y. Shibahara, H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Mitochondrial oxygen consumption rate of human embryos declines with maternal age	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 1815-1821
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10815-020-01869-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morimoto, N. Hashimoto, S. Yamanaka, M. Satoh, M. Nakaoka, Y. Fukui, A. Morimoto, Y. Shibahara, H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Treatment with Laevo (L)-carnitine reverses the mitochondrial function of human embryos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 71-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10815-020-01973-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroshi Matsumoto, Aisaku Fukuda, Satoshi Mizuno, Shu Hashimoto, Yoshiharu Morimoto	4. 巻 38
2. 論文標題 Effect of X-ray exposure during hysterosalpingography on capabilities of female germ cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 3233-3242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10815-021-02347-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nafuko Konishi, Hiroshi Matsumoto, Shu Hashimoto*, Udayanga Sanath Kankanam Gamage, Daisuke Tachibana, Aisaku Fukuda, Yoshiharu Morimoto, Masayasu Koyama	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of time-restricted feeding and type of food on fertility competence in female mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11251-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Udayanga Sanath Kankanam Gamage *, Shu Hashimoto*, Yuki Miyamoto, Tatsuya Nakano, Masaya Yamanaka, Akiko Koike, Manabu Satoh, Yoshiharu Morimoto*	4. 巻 12
2. 論文標題 Mitochondria transfer from adipose stem cells improves the developmental potential of cryopreserved oocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12071008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 重田 謙、辻 勲、樽井千香子、井谷裕紀、岸田賢治、江原千晶、河邊麗美、菊川忠之、藤岡聡子、橋本周、福田愛作、森本義晴	4. 巻 39
2. 論文標題 両側卵巣の60 mm超大型のチョコレート嚢胞合併不妊症患者に対し、ジェノゲスト療法と嚢胞穿刺吸引術で嚢胞を縮小させARTで健児を得た症例の報告	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本受精着床学会誌	6. 最初と最後の頁 107-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mayu Kurokawa, Ai Takeshita, Shu Hashimoto, Masayasu Koyama, Yoshiharu Morimoto, Daisuke Tachibana	4. 巻 39
2. 論文標題 Prevention of intrauterine fetal growth restriction by administrating C1q/TNF-related protein 6, a specific inhibitor of the alternative complement pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 2191-2199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10815-022-02582-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroshi Matsumoto, Shu Hashimoto, Satoshi Mizuno, Aisaku Fukuda, Yoshiharu Morimoto	4. 巻 39
2. 論文標題 Influence of climatic conditions in the mesothermal climate area on pregnancies following elective fresh single blastocyst transfer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Assisted Reproduction and Genetics	6. 最初と最後の頁 2789-2797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10815-022-02668-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhisa Tomita, Kankanam Gamage Sanath Udayanga, Manabu Satoh, Shu Hashimoto, Yoshiharu Morimoto	4. 巻 22
2. 論文標題 Relation between semen oxidative reduction potential in initial semen examination and IVF outcomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiharu Morimoto, Udayanga Sanath Kankanam Gamage, Takayuki Yamochi, Noriatsu Saeki, Naoharu Morimoto, Masaya Yamanaka, Akiko Koike, Yuki Miyamoto, Kumiko Tanaka, Aisaku Fukuda, Shu Hashimoto, Ryuzo Yanagimachi	4. 巻 24
2. 論文標題 Mitochondrial transfer into human oocytes improved embryo quality and clinical outcomes in recurrent pregnancy failure cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 橋本 周	4. 巻 39
2. 論文標題 母体の加齢に伴うヒト受精卵ミトコンドリア機能の低下	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Mammalian Ova Research	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shu Hashimoto, Yoshiharu Morimoto	4. 巻 21
2. 論文標題 1.Mitochondrial function of human embryo: Decline in their quality with maternal aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 橋本 周、中岡義晴、森本義晴
2. 発表標題 何故、第一有糸分裂で3割球以上に分裂した胚は正常に発育するのか？
3. 学会等名 第61回日本卵子学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashimoto Shu, Nakaoka Y, Morimoto Y
2. 発表標題 Embryos that divided chromosome correctly develop to the morphologically-good blastocyst in spite of abnormal cytokinesis at 1st mitosis.
3. 学会等名 36th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 周、松本寛史、小西菜普子、森本義晴
2. 発表標題 給餌時間制限がマウス卵巣の遺伝子発現様式に及ぼす影響
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hashimoto Shu, Udayanga, K.G.S, Morimoto Y.
2. 発表標題 An addition of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) precursor to oocyte maturation medium improves the developmental competence of bovine oocytes after IVF.
3. 学会等名 ESHRE Hybrid 38th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Udayanga K.G.S, Hashimoto Shu, MiyamotoY, Nakano T, Yamanaka M, Koike A, Sato M, Morimoto Y.
2. 発表標題 Mitochondria transfer from adipose stem cell ameliorates the development potential of cryopreserved oocytes
3. 学会等名 38th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 周、ウダヤンガガマゲ、森本義晴
2. 発表標題 ウシ卵母細胞培養液へのNAD+前駆体: nicotinamide mononucleotide (NMN)の添加により、卵母細胞内活性酸素が低減し、ATP値ならびに胚盤胞形成率が上昇した
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 橋本 周	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 166
3. 書名 生殖医療遺伝カウンセリングマニュアル	

1. 著者名 橋本 周	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 288
3. 書名 新版 卵巣組織凍結・移植 新しい妊孕性温存療法の実践	

1. 著者名 橋本 周	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 477
3. 書名 母体年齢と受精卵のミトコンドリア機能, 生殖補助医療(ART)の必修知識	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪市立大学大学院医学研究科リプロダクティブサイエンス http://www.med.osaka-cu.ac.jp/reproduction/ 大阪市立大学大学院医学研究科リプロダクティブサイエンス http://www.med.osaka-cu.ac.jp/reproduction/ 大阪公立大学大学院医学研究科リプロダクティブサイエンス https://www.omu.ac.jp/med/reproductive-science/</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------